

中药有效成分治疗慢性阻塞性肺疾病的机制研究进展

韩密, 邵沛璐, 刘学芳, 董浩然, 郑万春, 赵杰*
(河南中医药大学, 郑州 450000)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见病及多发病,以持续性呼吸道症状和气流受限为特征,极易反复发作,严重影响患者的生活质量。目前,临床上常采用的治疗方法为联合使用支气管扩张剂和吸入皮质类固醇,此类药物虽然能够缓解COPD患者症状,但因其不能有效控制病程发展,更不能逆转患者肺功能的下降,具有一定的局限性。因此,寻找更为安全、有效的治疗药物已成为当前的研究热点。近年来,中药在COPD的防治方面疗效显著,具有明显的优势。基于中药有效成分在COPD治疗中的研究与应用日益增多,人们对其药效作用机制的研究也更为深入。越来越多地研究发现,中药有效成分可有效治疗COPD,涉及的作用机制主要有抗炎、抗氧化及抑制细胞凋亡等方面。通过检索和筛选近年来关于中药有效成分治疗COPD的国内外相关文献,以黄酮类、萜类、酚类和皂苷类等中药有效成分为研究对象,依据改善肺功能、改善氧化应激、缓解炎症反应和抑制细胞凋亡等方面进行阐述,并着重总结涉及的作用机制、信号通路与指标分子,以期COPD的临床治疗及基础研究提供思路。

[关键词] 中药; 有效成分; 慢性阻塞性肺疾病; 治疗; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R33;R289;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0221-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220941

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220313.1408.001.html>

[网络出版日期] 2022-03-14 15:28

Research Progress on Mechanism of Active Components of Traditional Chinese Medicine in Therapy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review

HAN Mi, SHAO Pei-lu, LIU Xue-fang, DONG Hao-ran, ZHENG Wan-chun, ZHAO Jie*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common and frequently-occurring disease of the respiratory system, characterized by persistent respiratory symptoms and airflow restriction, which is prone to attack repeatedly and affect patients' quality of life seriously. At present, the combination of bronchodilators and inhaled corticosteroids is commonly used in clinic. Although these drugs can alleviate the symptoms of COPD patients, there are certain limitations of the difficulty in controlling the course of the disease effectively and reversing the decline of patients' lung function. Therefore, searching for safer and more effective therapeutic drugs has become a hot research topic nowadays. Traditional Chinese medicine (TCM) has remarkable curative effects and advantages in the prevention and therapy of COPD recently. Based on the increasing research and application of the active components of TCM in the therapy of COPD, studies on their pharmacodynamic mechanism are also more in depth. More and more studies have found that the active components of TCM can treat COPD patients effectively, and the mechanism involved mainly includes the anti-inflammatory, the antioxidant, and the inhibition of apoptosis. By searching and screening the domestic and

[收稿日期] 2022-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81904033);中国博士后面上项目(2020M672244);河南中医药大学苗圃工程项目(MP2020-08, MP2020-30)

[第一作者] 韩密,在读硕士,从事中医药防治呼吸系统疾病研究,E-mail:1913024264@qq.com

[通信作者] *赵杰,博士,讲师,从事中药药效物质基础与作用机制研究,E-mail:jiezhao1702@163.com

foreign literatures on the treatment of COPD with the active components of TCM in recent years, the active components of TCM including flavonoids, terpenoids, phenols and saponins have been studied as the research objects, and their effects in improving the pulmonary function and oxidative stress, relieving inflammation and inhibiting apoptosis are expounded. Besides, the mechanism of action, signaling pathways and index molecules have been emphatically summarized, in order to provide the ideas for the clinical therapy and the basic research of COPD.

[Keywords] traditional Chinese medicine; active component; chronic obstructive pulmonary disease; therapy; mechanism of action

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见病和多发病,以持续性呼吸道症状和气流受限为特征,在临床上主要表现为呼吸困难、咳嗽和咳痰^[1]。近年来COPD的患病率和死亡率逐年攀升,患者晚期往往出现呼吸困难并丧失劳动能力,给家庭及社会造成了巨大的经济负担。据世界卫生组织预测,COPD影响着全球4亿多人口,至2030年将会导致约450万人死亡,其已成为不容忽视的全球性公共卫生问题^[2]。尽管基于COPD的基础研究已经取得诸多成果,但其确切的致病机制仍尚未完全阐明,进而导致治疗COPD的药物种类单一,效果不佳。目前COPD的对症治疗药物主要包括支气管扩张剂、抗胆碱能药物及糖皮质激素等,但由于患者长时间使用此类药物极易产生耐药性,患者因而出现反复感染,生活质量持续性下降,甚至危及生命。

COPD属中医“肺胀”“喘证”“咳嗽”等范畴,其病位首先在肺,继则影响脾、肾,最后影响及心,临床上根据辨证分型可以采用补肺健脾、健脾补肾、补肺益肾、祛痰化痰及益气养阴等法进行治疗。在中医理论的指导下,中药应用于COPD的治疗已取得了令人瞩目的效果,其在改善患者肺功能,降低急性加重次数,提高生活质量等方面疗效显著。中药具有多成分,多靶点,高活性,低副作用等特点,某些中药及有效成分以其显著的药理活性已被食品药品监督管理局(FDA)批准进行治疗COPD的临床研究,因此基于中药及其有效成分的新药研发具有广阔的应用前景。本文对近年来中药有效成分对COPD的防治作用及可能的作用机制进行归纳和总结,以期对中药有效成分治疗COPD的基础研究、临床应用及新药研发提供参考。

1 黄酮类

1.1 黄芩苷 黄芩苷是从中药黄芩的干燥根中提取出来的一种黄酮类化合物。在香烟烟雾(CS)诱导的COPD大鼠模型中,研究表明黄芩苷可以改善其肺功能及肺组织病理学病变,显著下调白细胞介

素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子水平,升高抗炎细胞因子白细胞介素-10(IL-10)水平,同时改善COPD大鼠体内氧化还原状态,如降低丙二醛(MDA)水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)与血红素氧合酶-1(HO-1)含量。此外,该研究还发现黄芩苷可以降低基质金属蛋白酶-2、9(MMP-2、MMP-9)及血管内皮生长因子(VEGF)含量,提示黄芩苷亦能够通过抑制气道重塑改善COPD症状^[3]。近期,HAO等^[4]研究发现,黄芩苷可以通过调节热休克蛋白72(HSP72)介导的c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路,抑制细胞凋亡并降低IL-6、白细胞介素-8(IL-8)和TNF- α 的水平,从而表现出对COPD的治疗作用。综上所述,黄芩苷对COPD的治疗作用可能是通过调节炎症因子的释放,改善氧化还原平衡及抑制细胞凋亡实现的。

1.2 木犀草素 木犀草素是一种存在于多种中草药的天然黄酮类化合物。在脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞模型中,CHEN等^[5]研究发现木犀草素能够降低核转录因子- κ B(NF- κ B)和活化蛋白-1(AP-1)的DNA结合活性,抑制TNF- α 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)基因的表达,并消除氧自由基(ROS),而ROS的过载及炎症因子过度释放是COPD的主要发病机制。因此,木犀草素对COPD可能具有治疗作用。随后,临床试验证实,木犀草素降低COPD患者呼吸困难评分,明显改善肺功能,并降低血清TNF- α 、IL-6和白介素细胞-12(IL-12)水平^[6-7]。上述研究表明,木犀草素在临床中表现出较好的COPD治疗活性,但由于临床研究较少,需要进一步扩大临床应用样本以明确其具体的治疗效果。

1.3 淫羊藿苷 淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要活性成分之一,具有提高SOD活力,抑制一氧化氮(NO)和iNOS释放的作用^[8]。在CS诱导的COPD小鼠模型中,LI等^[9]研究显示淫羊藿苷能够改善其

肺功能,减少血清及支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎性细胞数量和TNF- α 、IL-8和MMP-9的水平;并阐明此过程可能是通过抑制NF- κ B激活和调节糖皮质激素受体(GR)蛋白表达来完成的。随后,HU等^[10]研究结果进一步证明淫羊藿苷能够通过调节GR、组蛋白脱乙酰酶2(HADC2)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)和NF- κ B的表达,从而改善香烟烟雾提取物(CSE)引起的炎症、氧化应激和细胞损伤。结合以上结果,淫羊藿苷可能通过逆转糖皮质激素抵抗及抗氧化作用延缓COPD进程,提示今后可以通过其与糖皮质激素类药物的联合使用以表现出更好的治疗效果。

1.4 异甘草素 异甘草素是从中药甘草中提取出来的异黄酮类化合物。YU等^[11]研究发现,异甘草素可以逆转CS诱导的COPD小鼠肺病理损伤,剂量依赖性的调节Nrf2和NF- κ B通路蛋白的表达,降低其BALF中巨噬细胞和中性粒细胞数量及TNF- α 和IL-1 β 的水平,同时降低肺组织髓过氧化物酶(MPO)活性及MDA水平。该结果表明,异甘草素可能是通过缓解氧化应激及过度的炎症反应治疗COPD。但是,目前涉及异甘草素治疗COPD的研究较少,其确切的药效作用机制仍然需要深入研究。

1.5 千层纸素A 千层纸素A是从中药黄芩中提取出的黄酮类化合物。研究发现,千层纸素A能够改善CS诱导的COPD小鼠肺间质水肿、肺泡壁增厚及炎性细胞浸润等肺组织病理改变,通过激活Nrf2通路上调其相关靶基因HO-1及谷胱甘肽过氧化物酶-2(GPX-2)表达并恢复谷胱甘肽(GSH)水平和谷胱甘肽还原酶活性,减少BALF中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)的产生^[12]。虽然千层纸素A在细胞及动物实验中表现出对COPD的缓解作用,但目前有关的基础研究依然较少,其治疗COPD的确切作用机制尚需进一步研究。

1.6 水飞蓟宾 水飞蓟宾是从水飞蓟的干燥果实中提取出的多酚类黄酮。PARK等^[13]研究发现,水飞蓟宾可以通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK)/特异性蛋白-1(SP-1)信号通路减少COPD小鼠BALF中TNF- α 、IL-6及黏蛋白5AC(MUC5AC)的释放并降低MPO活性,改善CS诱导引起的气道炎症。此外,KO等^[14]通过动物实验研究发现,水飞蓟宾能够通过抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/母系抗DPP同源物(Smad)2/3信号通路,减少肺组织胶原沉积,从而改善COPD小鼠的纤维化反应进程。以

上研究结果表明,水飞蓟宾治疗COPD的药效作用机制可能与抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)/糖蛋白-1(SP-1)和TGF- β_1 /Smad信号通路有关。

1.7 紫花牡荆素 紫花牡荆素是一种从中药蔓荆子中提取出的黄酮类化合物。研究表明,紫花牡荆素可以有效改善COPD小鼠支气管上皮增厚、支气管及血管周围炎性细胞浸润等肺组织病理改变,降低BALF中促炎细胞因子TNF- α 、IL-6、MCP-1和角质细胞趋化因子(KC)水平^[15]。随后,LI等^[16]研究发现,紫花牡荆素可以有效改善COPD大鼠肺功能、肺泡腔增大和肺泡融合,并且作用效果随其剂量增加而显著增强。同时,紫花牡荆素能够通过抑制NF- κ B通路,降低促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平。上述研究表明,紫花牡荆素能够通过抗炎作用治疗COPD。

1.8 槲皮素 槲皮素是一种广泛存在于自然界的天然黄酮类物质。YANG等^[17]研究发现,槲皮素可改善COPD模型大鼠气道上皮增厚,管腔黏液阻塞及支气管周围炎性细胞浸润等气道组织病理学改变,并通过恢复其体内GSH和总抗氧化能力(T-AOC)水平改善氧化应激状态,同时通过抑制NF- κ B信号通路激活及表皮生长因子受体(EGFR)磷酸化,降低MUC5AC基因和蛋白的表达。在另外一项研究中,GANESAN等^[18]利用正常人和COPD患者气道上皮细胞进行体外研究发现,槲皮素可以通过调节磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路,降低EGFR磷酸化程度,并升高叉头转录因子O3A(FoxO3A)水平,进而降低IL-8水平,并且作用效果在COPD小鼠模型中得到进一步证实。此外,在细胞实验中,MITANI等^[19]研究表明,槲皮素亦可通过激活腺苷酸蛋白活化激酶(AMPK)信号通路并诱导Nrf2表达,改善COPD患者来源的外周血单核细胞(PBMC)对糖皮质激素的敏感性,提示槲皮素可以与糖皮质激素联合使用治疗COPD。综上所述,槲皮素能够通过多种机制缓解COPD病程,其有望成为治疗COPD的药物之一。

1.9 甘草苷 甘草苷是从中药甘草中提取出来的一种黄酮类化合物。研究发现甘草苷可以改善CS诱导的COPD小鼠肺部炎症,抑制肺匀浆上清液中TNF- α 和TGF- β 的释放,并通过降低MPO活性以及增强SOD活性提高机体抗氧化水平^[20]。然而目前有关甘草苷治疗COPD的相关报道较少,仍需进一步研究。

2 萜类

2.1 黄芪甲苷 黄芪甲苷是一种从黄芪中提取出来的活性化合物。楚琪等^[21]研究发现,在气管内滴注LPS联合烟熏诱导的COPD大鼠模型中,黄芪甲苷可以抑制肺组织中胱天蛋白酶-3、12(Caspase-3、Caspase-12)的表达,从而缓解COPD大鼠肺组织细胞凋亡的发生,并且随着黄芪甲苷剂量的增加药效显著增强。随后,MEIQIAN等^[22]研究发现,黄芪甲苷可以提高COPD模型小鼠血清及肺组织SOD水平并降低MDA水平,同时通过调节Janus酪氨酸激酶3(JAK3)/信号转导和转录激活因子3(STAT3)/NF- κ B信号通路降低促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)水平,并改善其肺组织病理损伤。最近,YING等^[23]进一步研究发现,在CSE刺激的小鼠腹腔巨噬细胞中,黄芪甲苷能够通过调节Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路,促进细胞自噬相关蛋白5(ATG5)、自噬相关蛋白7(ATG7)和自噬效应蛋白1(Beclin1)mRNA的表达,并上调微管相关蛋白1轻链3-II(LC3-II)蛋白的表达,进而减少巨噬细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体及促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-8、白介素细胞-18(IL-18)和TNF- α 的释放。此外,由于COPD患者长期的气流受限能够引发肺膈肌疲劳,使膈肌细胞积累大量ROS及促炎细胞因子并加重病情。WANG等^[24]从此角度出发,发现黄芪甲苷能够通过抑制Akt信号通路,减少膈肌细胞ROS累积和促炎细胞因子TNF- α 和IL-6的产生,改善膈肌细胞凋亡。综上所述,黄芪甲苷可以通过多细胞靶点及多通路治疗COPD。

2.2 枇杷叶三萜酸 枇杷叶三萜酸是从枇杷叶中提取出来的萜类化合物。在抗COPD研究中,研究人员发现枇杷叶三萜酸可以通过调节AMPK/Nrf2通路和NF- κ B通路,抑制COPD小鼠血清中促炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、白介素细胞-2(IL-2)和IL-6的产生,改善其肺组织病理改变及氧化应激状态^[25]。目前涉及枇杷叶三萜酸治疗COPD的研究较少,其药效作用机制仍然需要进一步研究。

2.3 穿心莲内酯 穿心莲内酯是从中药穿心莲中提取出的二萜内酯类化合物。早期GUAN等^[26]研究发现,穿心莲内酯能够通过促进Nrf2向细胞核内易位,并增强细胞核内Nrf2与抗氧化效应元件(ARE)的结合,进而提高COPD小鼠机体抗氧化能力,如提高过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽还原酶活性并升高GSH水平。而XIA等^[27]结合细胞及动物

实验发现,穿心莲内酯可以显著改善COPD模型小鼠的肺部炎症和小支气管重塑,并通过降低IL-6表达下调HOX转录反义基因间RNA(HOTAIR)水平及抑制STAT3活化,逆转CSE诱导引起的人支气管上皮细胞(HBE)的上皮间质转化(EMT)。近期,ZHANG等^[28]研究表明穿心莲内酯能够通过抑制沉默信息调节因子1(SIRT1)/ERK信号通路,降低TNF- α 、IL-1 β 和ROS的水平,抑制MMP-9和基质金属蛋白酶-12(MMP-12)的蛋白表达,并升高GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)比值,进而改善CSE导致的巨噬细胞线粒体损伤、炎症及氧化失衡,从而缓解细胞损伤。以上结果提示,穿心莲内酯可通过抗炎、抗氧化及抑制气道重塑等作用来治疗COPD。

2.4 蒲公英甾醇 蒲公英甾醇是从中药蒲公英中提取出的五环三萜类成分。研究发现,蒲公英甾醇可以改善COPD小鼠肺间质水肿、肺泡壁增厚以及炎性细胞浸润等肺组织病理改变,并降低BALF中促炎细胞因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及MCP-1水平,并且该效用可能与蒲公英甾醇减少ROS累积,从而抑制TLR4/NF- κ B通路有关^[29]。

2.5 熊果酸 熊果酸是一种存在于夏枯草、女贞子等药用植物中的五环三萜类化合物。研究表明,熊果酸可以改善COPD小鼠肺泡结构及肺气肿,抑制未折叠蛋白反应(UPR)通路及其下游凋亡通路相关蛋白的表达,同时下调p-Smad2和p-Smad3蛋白的表达^[30]。另外一项研究发现,熊果酸能够抑制COPD大鼠肺支气管氧化应激、细胞凋亡、EMT及内皮-间质转化(EndMT)过程,缓解气道-血管重塑,并且该效用可能与胰岛素生长因子1(IGF1)和TGF- β_1 /Smad2/3有关^[31]。以上结果提示,熊果酸对COPD的治疗作用可能是通过调节UPR通路,TGF- β_1 /Smad通路,抑制细胞凋亡来实现的。

2.6 雷公藤红素 雷公藤红素是从中药雷公藤中提取出的五环三萜类化合物。SHI等^[32]研究发现,雷公藤红素可以改善COPD小鼠肺实质损伤、炎性细胞浸润和肺组织细胞凋亡,降低小鼠血清、BALF及人支气管上皮细胞上清液中促炎因子IL-8、TNF- α 和MCP-1的水平,同时恢复SOD和CAT的水平,并且该药效可能与抑制内皮素受体B(Ednrb)/激肽原1(Kng1)信号通路有关。雷公藤红素在细胞与动物实验中表现出了对COPD的治疗作用,提示其可能是治疗该疾病的潜在活性化合物。

3 酚类

3.1 没食子酸 没食子酸是来源于中药五倍子和

掌叶大黄等中草药的一种酚类化合物。研究发现没食子酸能够通过抑制氧化应激和NF- κ B激活,降低弹性蛋白酶诱导的COPD小鼠BALF中促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 和IL-1 β)水平以及肺组织中趋化因子KC、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)mRNA的表达,有效改善COPD小鼠症状^[33]。进一步研究发现,没食子酸可以通过激活Nrf2/HO-1通路并抑制NF- κ B通路,降低MPO活性和TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ROS和MDA的水平,并提高GSH含量及SOD和CAT的活性,从而缓解氧化应激以及炎症反应来治疗COPD^[34-35]。以上研究表明,没食子酸在动物体内研究中表现出较好的抗COPD作用,但确切的作用机制仍需深入研究。

3.2 表没食子儿茶素没食子酸酯 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是绿茶茶多酚的主要组成成分。MARCH等^[36]通过动物实验研究发现,EGCG可以减少COPD小鼠BALF中炎性细胞数量(如巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞),并抑制乳酸脱氢酶活性,从而缓解COPD症状。随后,LIANG等^[37]研究表明,EGCG能够通过抑制EGFR信号通路下调MUC5AC的表达,减少中性粒细胞募集及血清MCP-1的释放,增强血清T-AOC、SOD和CAT等抗氧化酶的活性,从而对异常的气道黏液分泌和慢性气道炎症起到治疗作用。另外,最近LAKSHMI等^[38]通过细胞实验研究发现,一方面EGCG能够通过减少ROS的积累,抑制4-羟基壬烯醛(4-HNE)及其蛋白复合物的生成,进而改善氧化还原水平;另一方面EGCG可以通过抑制NF- κ B活性,下调其下游促炎因子COX-2、IL-6和IL-8的转录表达,以达到抑制炎症作用。综上所述,EGCG能够通过抗氧化、抗炎及抑制MUC5AC的表达来治疗COPD。

3.3 姜黄素 姜黄素是从中药姜黄的根茎中提取的酚类化合物。研究发现姜黄素可以通过调节COPD大鼠辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡,升高血浆及BALF中IL-10含量并降低白细胞介素-17(IL-17)的含量,下调肺组织中Treg炎性标记物CD4、CD25及Foxp3的水平,从而改善COPD大鼠症状^[39]。另外,姜黄素可以通过激活SIRT1促进自噬并抑制内质网应激反应,上调微管相关蛋白1轻链3-I(LC3-I)、LC3-II和Beclin1、下调C/EBP同源蛋白(CHOP)和葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的表达^[40],抑制肺泡上皮细胞内衔接蛋白p66Shc和p-p66Shc的表达改善大鼠肺泡上皮细胞凋亡^[41],进而改善COPD大鼠肺损伤。同时,姜黄

素可以抑制核转录因子- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)降解及COX-2蛋白表达,下调TGF- β 和IL-6的表达,缓解COPD小鼠气道炎症和气道重塑,并且该作用可能与NF- κ B和COX-2通路有关^[42]。此后,LI等^[43]研究显示,姜黄素可能是通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/NF- κ B通路,下调TNF- α 和IL-6的表达,从而抑制COPD的炎症反应。值得注意的是,近期的临床研究显示,姜黄素可以提高糖皮质激素对MMP-9、IL-6及IL-8的抑制作用,从而改善COPD患者体内的糖皮质激素抵抗现象^[44]。众多实验表明,姜黄素能够通过多种机制改善COPD症状,其在治疗COPD方面具有极其重要的研究价值以及广泛的应用前景。

3.4 白藜芦醇 白藜芦醇是一种存在于多种药用植物内的非黄酮类多酚化合物。体外细胞实验结果显示,白藜芦醇能够抑制CSE诱导的人支气管上皮细胞及内皮细胞凋亡,如下调Caspase-3、胱天蛋白酶-4(Caspase-4)和CHOP的表达,且该作用可能与SIRT1和氧调节蛋白150(ORP150)通路的激活有关^[45]。此外,白藜芦醇亦可以调节神经源性基因Notch同源蛋白1(Notch1)调控的自噬通路,从而抑制内皮细胞凋亡^[46]。李珠等^[47]研究发现,白藜芦醇可以降低COPD大鼠肺泡巨噬细胞中促炎细胞因子IL-6和TNF- α 的水平,促进金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)分泌,并通过下调M1型巨噬细胞表面标记物整合素 α -X(CD11c)和iNOS mRNA表达,上调M2型巨噬细胞表面标记物精氨酸酶1(ARG1)和甘露糖受体(CD206)mRNA表达,改善COPD症状。体内动物实验结果显示,白藜芦醇能够缓解COPD大鼠肺泡间隙增大、肺泡壁增厚及炎性细胞浸润等病理表现,降低血清IL-6和IL-8含量,改善机体氧化应激状态,且该作用可能与SIRT1/过氧化氢酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)通路有关^[48]。同时,杜丽芬等^[49]研究发现白藜芦醇能够通过调控COPD大鼠肺组织内质网特异性跨膜转运蛋白-1(Derlin-1)的表达,降低肺组织IL-8、白细胞介素-13(IL-13)和TNF- α 的水平,改善大鼠肺泡上皮细胞凋亡。此外,白藜芦醇还可以抑制COPD患者淋巴细胞NF- κ B的活化及TNF- α 和MMP-9的过度分泌^[50]。综上所述,白藜芦醇在体内和体外研究中均展现出较好的治疗COPD活性,但其在临床病人中的具体效果仍需更大规模的临床研究确定。

4 皂苷类

4.1 人参皂苷Rg₁ 人参皂苷Rg₁是中药人参的主

要活性成分之一。在人参皂苷 Rg_1 治疗 COPD 的研究中,研究人员发现人参皂苷 Rg_1 能够抑制 CS 诱导的 COPD 大鼠肺间质纤维化症状,同时通过调节 EMT 相关蛋白的表达进而抑制 EMT 过程,如下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和波形蛋白的表达,上调 E-钙黏蛋白的表达,且该效用可能与 TGF- β_1 /Smad 通路有关^[51]。此外,有研究发现人参皂苷 Rg_1 亦可以通过调节 TGF- β_1 /Smad 通路降低 COPD 大鼠肺组织 α -SMA、MMP-9、I 型胶原蛋白(Col I)以及促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,同时抑制成纤维细胞/肌成纤维细胞转分化,进而缓解 COPD 气道重塑以及纤维化症状^[52-53]。综上所述,人参皂苷 Rg_1 主要是通过调节 TGF- β_1 /Smad 通路缓解 COPD 进程中的肺纤维化症状。

4.2 桔梗皂苷 D 桔梗皂苷 D 是从中药桔梗中提取出来的五环三萜皂苷成分。GAO 等^[54]研究发现桔梗皂苷 D 能够改善 COPD 小鼠支气管壁增厚,肺泡间隔增大及炎性细胞浸润等症状,降低 BALF 中促炎细胞因子(TNF- α 和 IL- 1β)、MDA 和 NO 水平,抑制 I κ B α 和 NF- κ B 的磷酸化,并提高 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平,且该作用与桔梗皂苷 D 的用量成正相关。

4.3 柴胡皂苷 a 柴胡皂苷 a 是一种来自中药柴胡中的三萜皂苷类化合物。CHEN 等^[55]研究发现柴胡皂苷 a 可以通过调节 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 通路,减少 COPD 小鼠 BALF 中炎性细胞数量并抑制促炎细胞因子(TNF- α 、IL- 1β)和 NO 的产生,同时降低肺组织中 MPO 活性和 MDA 含量,提示柴胡皂苷 a 可能是通过减轻氧化应激和炎症反应治疗 COPD。

5 其他类

5.1 丹参酮 II_A 丹参酮 II_A 是中药丹参的主要活性成分。在 CS 联合 LPS 建立的 COPD 小鼠模型中,研究人员发现丹参酮 II_A 可以改善其肺功能、炎性细胞浸润及异常的气道黏液分泌,降低 BALF 中促炎细胞因子 IL-6 和 IL-8 的水平,抑制 ERK1/2 和 NF- κ B 的活化,以及恢复囊性纤维化跨膜电导调节剂(CFTR)蛋白水平^[56-57]。在另一项研究中,GUAN 等^[58]研究发现丹参酮 II_A 可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通路,降低肺组织及巨噬细胞中促炎细胞因子 TNF- α 和 IL- 1β 的水平,抑制 CSE 诱导的 ROS 产生以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(NOX1)和 MMP-9 的上调,从而改善 COPD 小鼠症状。综上所述,丹参酮 II_A 具有良好的治疗 COPD 效果,有望开发成 COPD 的治疗药物。

5.2 乙酰紫草素 乙酰紫草素是从中草药紫草中提取出来的萘醌类色素化合物。ZHANG 等^[59]研究表明乙酰紫草可以改善 COPD 小鼠弥漫性肺泡出血、肺水肿及炎性细胞浸润等症状,通过激活核受体神经生长因子诱导的基因 B(Nur77)/COX-2 通路降低 COPD 小鼠 BALF 中促炎细胞因子(TNF- α 、IL- 1β 、IL-6 和 MCP-1)水平,并通过调节 Nrf2 通路升高 GSH 水平以及 SOD 和 CAT 活性。因此,乙酰紫草素可能是通过抗炎和抗氧化作用实现对 COPD 的治疗作用。

5.3 黄连素 黄连素又称小檗碱,是从中药黄连中提取的一种天然异喹啉类生物碱。XU 等^[60]研究发现,黄连素可以降低 CS 诱导的 COPD 小鼠 BALF 中巨噬细胞和中性粒细胞数量以及促炎细胞因子 TNF- α 、IL- 1β 和 MCP-1 水平,并通过抑制 MUC5AC 基因表达改善黏液高分泌症状,且该作用可能与黄连素抑制 ERK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的表达有关。随后,赵俊等^[61]的研究显示,黄连素能够降低 COPD 大鼠 BALF 中促炎细胞因子 IL-8 和 IL-7 水平,同时提高抗炎细胞因子 IL-10 水平,从而抑制气道炎症,并且该效应与黄连素剂量成正相关。在另一项研究中,WANG 等^[62]研究发现黄连素可以降低 COPD 小鼠 BALF 中促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的水平,并抑制 TGF- β_1 、Smad 2 和 Smad 3 mRNA 和蛋白的表达。综上所述,黄连素可能通过改善气道炎症以达到对 COPD 的治疗作用。

5.4 红景天苷 红景天苷是从中药红景天提取出的主要活性成分之一。在 CS 诱导的 COPD 模型小鼠中,红景天苷可以改善支气管上皮细胞损伤、炎性细胞浸润及异常的黏液分泌症状,降低肺组织 ROS 水平和 MDA 含量并提高血清 SOD 活性,同时降低血清和肺组织促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6 和 IL- 1β)水平,并抑制 ERK、JNK、p38 及 NF- κ B 的磷酸化,提示红景天苷可能是通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路实现对 COPD 的治疗作用^[63]。此外,红景天苷亦可以改善 COPD 大鼠腓肠肌线粒体的结构和功能,提高线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)合酶和细胞色素 C 氧化酶的活性,缓解 COPD 大鼠骨骼肌功能障碍,并减轻机体炎症反应,改善 COPD 症状^[64]。上述研究提示,红景天苷能够通过抗炎和抗氧化作用来缓解 COPD 病程。

5.5 连翘苷 连翘苷是从中药连翘中提取出来的木脂素类化合物。CHENG 等^[65]研究发现连翘苷可以改善 COPD 小鼠肺功能及肺泡壁增厚、炎性细胞

浸润等病理改变,抑制BALF中NO及促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6和IL-1 β)的产生,并升高肺组织中GSH/GSSG,且该效用可能与激活Nrf2/HO-1通路以及抑制NF- κ B活化有关。

综上所述,中药有效成分可通过调控多个环节发挥COPD治疗作用,对该疾病的临床治疗具有重要的指导价值。有关中药有效成分治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制具体详见表1。

表1 中药有效成分治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制

Table1 Mechanism of active components of traditional Chinese medicine in therapy of COPD

类型	有效成分	模型	作用机制	文献
黄酮类	黄芩苷	SD大鼠	下调IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和MDA水平,上调IL-10水平、提高SOD和HO-1水平;降低MMP-2、MMP-9和VEGF含量,抑制气道重塑	[3]
		C57BL/6小鼠,MLE-12细胞	调节HSP72介导的JNK通路抑制细胞凋亡;降低IL-6、IL-8和TNF- α 的水平	[4]
	木犀草素	MHS细胞,小鼠腹腔巨噬细胞	降低NF- κ B和AP-1的DNA结合活性,抑制TNF- α 、IL-6、iNOS和COX-2的表达,消除ROS	[5]
淫羊藿苷	SD大鼠,大鼠肺泡巨噬细胞	COPD急性加重期患者	降低呼吸困难评分及血清TNF- α 、IL-6和IL-12的水平	[6]
		COPD稳定期患者	降低呼吸困难评分和血清TNF- α 的水平	[7]
	BALB/c小鼠	抑制NF- κ B激活,调节GR蛋白表达,减少TNF- α 、IL-8和MMP-9的水平	[8]	
异甘草素	Beas-2B细胞	调节GR、HDAC2、Nrf2和NF- κ B的表达	[9]	
		C57BL/6N小鼠	调节Nrf2和NF- κ B通路蛋白的表达,降低TNF- α 和IL-1 β 的水平,同时降低肺组织MPO活性和MDA水平	[10]
	千层纸素A	C57BL/6小鼠,Beas-2B细胞,小鼠腹腔巨噬细胞	激活Nrf2通路,上调HO-1和GPX-2的表达,恢复GSH水平和谷胱甘肽还原酶活性,减少TNF- α 、IL-1 β 和MCP-1的产生	[11]
水飞蓟宾	C57BL/6N小鼠,人气道上皮细胞	抑制ERK/SP-1信号通路,减少TNF- α 、IL-6和MUC5AC的释放,降低MPO活性	[12]	
		C57BL/6N小鼠	抑制TGF- β_1 /Smad 2/3通路,减少肺组织胶原沉积,改善纤维化反应进程	[13]
紫花牡荆素	C57BL/6小鼠	降低TNF- α 、IL-6、MCP-1和KC的水平	[14]	
		Wistar大鼠	抑制NF- κ B通路,降低TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的水平	[15]
槲皮素	SD大鼠,人气道上皮细胞	抑制NF- κ B通路和EGFR激活,下调MUC5AC mRNA和蛋白的表达,恢复GSH和T-AOC水平	[16]	
		人气道上皮细胞, C57BL/6小鼠	调节PI3K/Akt通路,抑制EGFR磷酸化,升高FoxO3A水平,从而降低IL-8水平	[17]
	人单核细胞	激活AMPK通路并诱导Nrf2表达改善糖皮质激素抵抗	[18]	
甘草苷	ICR小鼠	抑制肺匀浆上清液TNF- α 和TGF- β 的释放,降低MPO活性,增强SOD活性	[19]	
萜类	黄芪甲苷	SD大鼠	抑制Caspase-3和Caspase-12表达,减少细胞凋亡	[20]
		ICR小鼠,人支气管上皮细胞	提高SOD水平,降低MDA水平;调节JAK3/STAT3、NF- κ B通路,下调TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达	[21]
		小鼠腹腔巨噬细胞	调节TLR4/NF- κ B通路,促进自噬相关基因ATG5、ATG7和Beclin1 mRNA的表达,上调LC3-II蛋白水平,减少NLRP3、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18和TNF- α 的释放	[22]
	小鼠膈肌细胞	抑制Akt通路,减少膈肌细胞ROS累积及TNF- α 和IL-6的释放,改善膈肌细胞凋亡	[23]	
枇杷叶三萜酸	C57BL/6J小鼠	调节AMPK/Nrf2、NF- κ B通路,抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6的产生	[24]	
穿心莲内酯	BALB/c小鼠, Beas-2B细胞	促进Nrf2向细胞核内易位,并增强细胞核内Nrf2与ARE的结合,升高CAT和谷胱甘肽还原酶的活性,升高GSH水平	[25]	
		BALB/c小鼠,人支气管上皮细胞	通过降低IL-6表达下调HOTAIR表达,抑制STAT3活化,逆转EMT	[26]

续表 1

类型	有效成分	模型	作用机制	文献
		小鼠腹腔巨噬细胞	抑制 SIRT1/ERK 通路,改善线粒体功能障碍,降低 TNF- α 、IL-1 β 和 ROS 的水平,抑制 MMP-9 和 MMP-12 的蛋白表达,升高 GSH/GSSG	[28]
	蒲公英甾醇	C57BL/6 小鼠,人支气管上皮细胞	抑制 TLR4/NF- κ B 通路,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1 的水平,减少 ROS 累积	[29]
	熊果酸	SD 大鼠	调节 UPR 通路,改善下游凋亡通路,下调 p-Smad 2 和 p-Smad 3 蛋白的表达	[30]
		Wistar 大鼠,人支气管上皮细胞,人脐静脉内皮细胞	调控 IGF1, TGF- β_1 /Smad 2/3 信号通路,抑制 EMT 和 EndMT 进程,缓解气道-血管重塑	[31]
	雷公藤红素	C57BL/6 小鼠, Beas-2B 细胞	抑制 Ednrb/Kng1 通路,降低 IL-8、TNF- α 和 MCP-1 水平,提高 SOD 和 CAT 水平,抑制细胞凋亡	[32]
酚类	没食子酸	BALB/c 小鼠	抑制氧化应激和 NF- κ B 激活,降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平,下调 KC、MIP-2 和 GCSF 基因的表达	[33]
		BALB/c 小鼠	抑制 NF- κ B 激活,增加 Nrf2 表达,降低 MPO 活性以及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、ROS 和 MDA 的水平,提高 GSH 含量和 SOD 活性	[34]
		SD 小鼠	调节 Nrf2/HO-1/NF- κ B 通路,降低 MDA 水平,提高 GSH 含量以及 SOD 和 CAT 活性	[35]
	表没食子儿茶素没食子酸酯	A/J 小鼠	减少炎性细胞数量,降低乳酸脱氢酶活性	[36]
		SD 大鼠	抑制 EGFR 通路,下调 MUC5AC 表达,减少 MCP-1 释放,增强 T-AOC、SOD 和 CAT 等抗氧化酶的活性	[37]
		人支气管上皮细胞	减少 ROS 累积,抑制 4-HNE 及其蛋白复合物的生成;抑制 NF- κ B 活化,下调 COX-2、IL-6 和 IL-8 的转录表达	[38]
	姜黄素	SPF 大鼠	调节 Th17/Treg 平衡;下调 CD4、CD25、Foxp3 和 IL-17,上调 IL-10 的表达	[39]
		SD 大鼠	通过激活 SIRT1 促进自噬并抑制内质网应激反应,上调 LC3-I、LC3-II 和 Beclin1,下调 CHOP 和 GRP78 的表达	[40]
		SD 大鼠	抑制 p66Shc 和 p-p66Shc 蛋白的表达改善大鼠肺泡上皮细胞凋亡	[41]
		昆明种小鼠, Beas-2B 细胞	抑制 I κ B α 降解及 COX-2 蛋白表达,下调 TGF- β 和 IL-6 表达	[42]
		SD 大鼠, Beas-2B 细胞	上调 PPAR γ 蛋白表达,抑制 NF- κ B 活化,下调 TNF- α 和 IL-6 的表达	[43]
		人外周单核细胞	提高糖皮质激素对 MMP-9、IL-6 和 IL-8 的抑制作用	[44]
	白藜芦醇	人支气管上皮细胞	激活 SIRT1 和 ORP150 通路,下调 Caspase-3、Caspase-4 和 CHOP 的表达,抑制细胞凋亡	[45]
		人脐静脉内皮细胞	调节 Notch1 通路诱导自噬从而抑制内皮细胞凋亡	[46]
		大鼠肺泡巨噬细胞	降低 IL-6 和 TNF- α 的水平,促进 TIMP-1 分泌,下调 M1 型巨噬细胞表面标记物 CD11c 和 iNOS mRNA 的表达,上调 M2 型巨噬细胞表面标记物 ARG1 和 CD206mRNA 的表达	[47]
		Wistar 大鼠	调节 SIRT1/PGC-1 α 通路,降低 IL-8 和 IL-6 的含量	[48]
		Wistar 大鼠	调节 Derlin-1 表达,降低 IL-8、IL-13 和 TNF- α 的水平	[49]
		人淋巴细胞	抑制 NF- κ B 活化,减少 TNF- α 和 MMP-9 的分泌	[50]
皂苷类	人参皂苷 Rg ₁	SD 大鼠,人支气管上皮细胞	调节 TGF- β_1 /Smad 通路,下调 α -SMA 和波形蛋白,上调 E-钙黏蛋白的表达,进而抑制 EMT 进程	[51]
		SD 大鼠, MRC5 细胞	调节 TGF- β_1 /Smad 通路,下调 α -SMA、Col I、IL-6 和 TNF- α 的表达,抑制气道重塑	[52]
		SD 大鼠, MRC5 细胞	调节 TGF- β_1 /Smad 通路,下调 α -SMA、MMP-9 和 Col I 的表达,抑制肺成纤维细胞转分化和 ECM 沉积	[53]
	桔梗皂苷 D	C57BL/6 小鼠	抑制 I κ B α 和 NF- κ B 磷酸化,提高 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平,降低 TNF- α 、IL-1 β 、MDA 和 NO 的水平	[54]
	柴胡皂苷 a	C57BL/6 小鼠	调节 Nrf2/HO-1、NF- κ B 通路,减少 TNF- α 、IL-1 β 和 NO 的产生,降低 MPO 活性和 MDA 含量	[55]

续表 1

类型	有效成分	模型	作用机制	文献
其他类	丹参酮 II _A	C57BL/6J 小鼠, 人支气管上皮细胞	抑制 ERK1/2、NF- κ B 的激活和 CFTR 蛋白水平的降低, 减少 IL-6 和 IL-8 的分泌	[56]
		C57BL/6J 小鼠, 人支气管上皮细胞	抑制 ERK1/2 和 NF- κ B 激活, 降低 IL-6 和 IL-8 的水平, 改善黏液过分泌	[57]
		C57BL/6J 小鼠, 小鼠腹腔巨噬细胞	抑制 MAPK/HIF-1 α 通路, 降低 TNF- α 和 IL-1 β 的水平, 抑制 ROS 产生及 NOX1 和 MMP-9 的上调	[58]
乙酰紫草素	C57BL/6 小鼠	激活 Nur77/COX-2 通路降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1 水平; 调节 Nrf2 通路升高 GSH 水平, 提高 SOD 和 CAT 活性	[59]	
黄连素	BALB/c 小鼠		抑制 ERK 和 p38 表达, 降低 TNF- α 、IL-1 β 和 MCP-1 的水平, 抑制 MUC5AC 基因的表达改善黏液高分泌症状	[60]
		Wistar 大鼠	降低 IL-8 和 IL-17 水平, 提高 IL-10 水平	[61]
		C57BL/6 小鼠	降低 TNF- α 和 IL-6 的水平, 抑制 TGF- β ₁ 、Smad 2 和 Smad 3 基因和蛋白的表达	[62]
红景天苷	ICR 小鼠		抑制 ERK、JNK、p38 和 NF- κ B 磷酸化, 降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 ROS 水平及 MDA 含量, 提高 SOD 活性	[63]
		Wistar 大鼠	改善腓肠肌线粒体的结构和功能, 提高线粒体 ATP 合酶和细胞色素 C 氧化酶活性, 缓解 COPD 大鼠骨骼肌功能障碍, 减轻炎症反应	[64]
连翘苷	C57BL/6 小鼠	激活 Nrf2/HO-1 通路, 抑制 NF- κ B 活化, 抑制 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生, 升高 GSH/GSSG	[65]	

6 结语与展望

COPD 有着较为复杂的发病机制, 目前普遍认为炎症反应、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡和细胞凋亡是其发病的关键环节。近年来, 随着对中药及其提取物研究的不断深入, 中药有效成分对 COPD 的治疗作用受到越来越多的关注。目前中药有效成分用于治疗 COPD 的研究主要集中在黄酮类、萜类、酚类和皂苷类等成分, 主要通过调节 Nrf2、NF- κ B、MAPK 和 TGF- β 1/Smad 等信号通路, 从而达到缓解炎症和氧化应激反应、抑制细胞凋亡、改善气道重塑及逆转糖皮质激素抵抗等作用, 发挥对 COPD 的治疗效果。随着基础实验与临床研究的不断开展, 中药有效成分在治疗 COPD 方面具有的多靶点、多途径和协同作用的优势将会被进一步挖掘。

中药有效成分用于治疗 COPD 具有较高的研究价值, 但目前此类研究仍存在问题: ①基础研究缺乏中药有效成分对不同信号通路间协同作用的探讨。目前大部分有关中药有效成分治疗 COPD 的研究仅局限于单一通路, 通路之间的相互联系尚不清楚。②由于绝大多数相关研究尚处于细胞及动物模型阶段, 缺乏系统地临床试验佐证, 导致中药有效成分对 COPD 患者的确切疗效尚不得而知。③中药是在中医理论的指导下, 根据疾病的症候特征, 对其进行辨证论治。然而, 现阶段中药有效成分治疗 COPD 的研究往往以单一成分为研究对象,

脱离了中医理论体系, 忽视了疾病的症候分类, 导致中药药效特征不能完全展现出来。

针对目前研究中所存在的问题, 提出以下建议: ①在基础研究中, 应该充分利用药理学工具药及基因编辑动物如基因敲除、过表达小鼠等, 通过影响某个信号通路, 进一步深入研究中药有效成分的药效变化及对其他信号通路的影响, 阐明不同信号通路间的联系和协同关系, 从而更好的阐明中药有效成分对 COPD 的治疗作用机制。②在传统的细胞及动物模型研究基础上, 结合新型药物筛选模型如体外细胞三维模型及组织芯片等, 进一步明确中药有效成分的药效作用, 随后逐步增加临床试验规模, 以期明确中药有效成分对 COPD 患者的治疗效果, 为今后的临床用药奠定基础。③今后的研究需要在中医理论指导下, 根据中医辨证论治的特色, 结合中药有效成分的药理活性及作用靶点, 融入切合中医整体观念的新技术和新方法如网络药理学、生物信息学等, 对现有中药处方进行深度挖掘、精简并优化组分配伍, 以期研发出安全高效、特异性强的抗 COPD 新药奠定基础。

[参考文献]

- [1] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. Am J

- Respir Crit Care Med, 2017, 195(5):557-582.
- [2] LABAKI W W, ROSENBERG S R. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ann Intern Med, 2020, 173(3):ITC17-ITC32.
- [3] WANG G, MOHAMMADTURSUN N, LV Y, et al. Baicalin exerts anti-airway inflammation and anti-remodelling effects in severe stage rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:7591348.
- [4] HAO D, LI Y, SHI J, et al. Baicalin alleviates chronic obstructive pulmonary disease through regulation of HSP72-mediated JNK pathway [J]. Mol Med, 2021, 27(1):53.
- [5] CHEN C Y, PENG W H, TSAI K D, et al. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF-kappaB and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages [J]. Life Sci, 2007, 81(23/24):1602-1614.
- [6] 李远航. 木犀草素防治 COPD 的效果及抗炎机制 [J]. 现代医药卫生, 2016, 32(8):1216-1218.
- [7] 朱荣辉. 木犀草素对稳定期 COPD 患者血清炎症细胞因子及肺功能的影响评价 [J]. 北方药学, 2015, 12(2):96-97.
- [8] 孙玉姣, 李祎群, 李莉. 淫羊藿苷对慢性阻塞性肺疾病模型的抗炎和抗氧化作用 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4):4-7.
- [9] LI L, SUN J, XU C, et al. Icariin ameliorates cigarette smoke induced inflammatory responses via suppression of NF- κ B and modulation of GR *in vivo* and *in vitro* [J]. PLoS One, 2014, 9(8):e102345.
- [10] HU L, LIU F, LI L, et al. Effects of icariin on cell injury and glucocorticoid resistance in BEAS-2B cells exposed to cigarette smoke extract [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1):283-292.
- [11] YU D, LIU X, ZHANG G, et al. Isoliquiritigenin inhibits cigarette smoke-induced COPD by attenuating inflammation and oxidative stress via the regulation of the Nrf2 and NF- κ B signaling pathways [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:1001.
- [12] LI J, TONG D, LIU J, et al. Oroxylin A attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation by activating Nrf2 [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40:524-529.
- [13] PARK J W, SHIN N R, SHIN I S, et al. Silibinin inhibits neutrophilic inflammation and mucus secretion induced by cigarette smoke via suppression of ERK-Sp1 pathway [J]. Phytother Res, 2016, 30(12):1926-1936.
- [14] KO J W, SHIN N R, PARK S H, et al. Silibinin inhibits the fibrotic responses induced by cigarette smoke via suppression of TGF- β_1 /Smad 2/3 signaling [J]. Food Chem Toxicol, 2017, 106(Pt A):424-429.
- [15] LEE H, JUNG K H, LEE H, et al. Casticin, an active compound isolated from Vitex Fructus, ameliorates the cigarette smoke-induced acute lung inflammatory response in a murine model [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(2):1097-1101.
- [16] LI J, QIU C, XU P, et al. Casticin improves respiratory dysfunction and attenuates oxidative stress and inflammation via inhibition of NF- κ B in a chronic obstructive pulmonary disease model of chronic cigarette smoke-exposed rats [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:5019-5027.
- [17] YANG T, LUO F, SHEN Y, et al. Quercetin attenuates airway inflammation and mucus production induced by cigarette smoke in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(1):73-81.
- [18] GANESAN S, UNGER B L, COMSTOCK A T, et al. Aberrantly activated EGFR contributes to enhanced IL-8 expression in COPD airways epithelial cells via regulation of nuclear FoxO3A [J]. Thorax, 2013, 68(2):131-141.
- [19] MITANI A, AZAM A, VUPPUSETTY C, et al. Quercetin restores corticosteroid sensitivity in cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Exp Lung Res, 2017, 43(9/10):417-425.
- [20] GUAN Y, LI F F, HONG L, et al. Protective effects of liquiritin apioside on cigarette smoke-induced lung epithelial cell injury [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2012, 26(4):473-483.
- [21] 楚琪, 李昭, 汲坤, 等. 黄芪甲苷对阻塞性肺疾病大鼠 Caspase-12 表达影响 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31(11):1406-1409.
- [22] MEIQIAN Z, LEYING Z, CHANG C. Astragaloside IV inhibits cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice [J]. Inflammation, 2018, 41(5):1671-1680.
- [23] YING Y, SUN C B, ZHANG S Q, et al. Induction of autophagy via the TLR4/NF- κ B signaling pathway by astragaloside IV contributes to the amelioration of inflammation in RAW264.7 cells [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137:111271.
- [24] WANG L, GU W, SHI Y, et al. Protective effects of astragaloside IV on IL-8-treated diaphragmatic muscle cells [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1):519-524.
- [25] JIAN T, DING X, LI J, et al. Triterpene acids of loquat

- leaf improve inflammation in cigarette smoking induced COPD by regulating AMPK/Nrf2 and NF- κ B Pathways[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3):657.
- [26] GUAN S P, TEE W, NG D S, et al. Andrographolide protects against cigarette smoke-induced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(7):1707-1718.
- [27] XIA H, XUE J, XU H, et al. Andrographolide antagonizes the cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition and pulmonary dysfunction through anti-inflammatory inhibiting HOTAIR [J]. *Toxicology*, 2019, 422:84-94.
- [28] ZHANG X F, DING M J, CHENG C, et al. Andrographolide attenuates oxidative stress injury in cigarette smoke extract exposed macrophages through inhibiting SIRT1/ERK signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106230.
- [29] XUESHIBOJIE L, DUO Y, TIEJUN W. Taraxasterol inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting reactive oxygen species-induced TLR4 trafficking to lipid rafts [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789:301-307.
- [30] LIN L, HOU G, HAN D, et al. Ursolic acid protected lung of rats from damage induced by cigarette smoke extract[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:700.
- [31] LIN L, HOU G, HAN D, et al. Ursolic acid alleviates airway-vessel remodeling and muscle consumption in cigarette smoke-induced emphysema rats [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):103.
- [32] SHI K, CHEN X, XIE B, et al. Celastrol alleviates chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting cellular inflammation induced by cigarette smoke via the Ednrb/Kng1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1276.
- [33] SINGLA E, DHARWAL V, NAURA A S. Gallic acid protects against the COPD-linked lung inflammation and emphysema in mice [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(4):423-434.
- [34] SINGLA E, PURI G, DHARWAL V, et al. Gallic acid ameliorates COPD-associated exacerbation in mice[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1):293-302.
- [35] SOHRABI F, DIANAT M, BADAVIDI M, et al. Gallic acid suppresses inflammation and oxidative stress through modulating Nrf2/HO-1/NF- κ B signaling pathways in elastase-induced emphysema in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(40):56822-56834.
- [36] MARCH T H, WILDER J A, ESPARZA D C, et al. Modulators of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in A/J mice[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 92(2):545-559.
- [37] LIANG Y, LIU K W K, YEUNG S C, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate reduces cigarette smoke-induced airway neutrophilic inflammation and mucin hypersecretion in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:618.
- [38] LAKSHMI S P, REDDY A T, KODIDHELA L D, et al. Epigallocatechin gallate diminishes cigarette smoke-induced oxidative stress, lipid peroxidation, and inflammation in human bronchial epithelial cells [J]. *Life Sci*, 2020, 259:118260.
- [39] 林先刚, 谭丽, 黄威, 等. 姜黄素对慢性阻塞性肺疾病大鼠辅助性T细胞17与调节性T细胞的调节作用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(1):31-35.
- [40] TANG F, LING C. Curcumin ameliorates chronic obstructive pulmonary disease by modulating autophagy and endoplasmic reticulum stress through regulation of SIRT1 in a rat model [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(10):4764-4774.
- [41] ZHANG M, XIE Y, YAN R, et al. Curcumin ameliorates alveolar epithelial injury in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Life Sci*, 2016, 164:1-8.
- [42] YUAN J, LIU R, MA Y, et al. Curcumin attenuates airway inflammation and airway remodeling by inhibiting NF- κ B signaling and COX-2 in cigarette smoke-induced COPD mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(5):1804-1814.
- [43] LI Q, SUN J, MOHAMMADTURSUN N, et al. Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR γ /NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12):7983-7994.
- [44] 秦柯, 郭雪君. 姜黄素改善慢性阻塞性肺病患者糖皮质激素抵抗现象的研究 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(20):1562-1569.
- [45] ZHANG L, GUO X, XIE W, et al. Resveratrol exerts an anti-apoptotic effect on human bronchial epithelial cells undergoing cigarette smoke exposure [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3):1752-1758.
- [46] ZONG D D, LIU X M, LI J H, et al. Resveratrol attenuates cigarette smoke induced endothelial apoptosis by activating Notch1 signaling mediated autophagy [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):22.
- [47] 李珠, 孙武装, 闫晓婧. Res对吸烟致COPD模型大鼠肺泡巨噬细胞分泌相关因子和表面标记物的影响研

- 究[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(4): 99-105.
- [48] WANG X L, LI T, LI J H, et al. The effects of resveratrol on inflammation and oxidative stress in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1529.
- [49] 杜丽芬, 胡建武, 卢立, 等. 白藜芦醇对烟熏和脂多糖诱导大鼠慢性阻塞性肺疾病的改善及肺 Derlin-1 蛋白的调控作用[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(8): 1865-1869.
- [50] LIU X J, BAO H R, ZENG X L, et al. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor κ B, tumor necrosis factor α and matrix metalloproteinase9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4266-4272.
- [51] GUAN S, XU W, HAN F, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates cigarette smoke-induced pulmonary epithelial-mesenchymal transition via inhibition of the TGF- β_1 /Smad pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7171404.
- [52] GUAN S, YU P, CAO J, et al. Ginsenoside Rg₁ protects against cigarette smoke-induced airway remodeling by suppressing the TGF- β_1 /Smad 3 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 493-506.
- [53] GUAN S, LIU Q, HAN F, et al. Ginsenoside Rg₁ ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- β_1 /Smad pathway in vivo and in vitro [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6510198.
- [54] GAO W, GUO Y, YANG H. Platycodin D protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 53-58.
- [55] CHEN R J, GUO X Y, CHENG B H, et al. Saikosaponin a inhibits cigarette smoke-induced oxidant stress and inflammatory responses by activation of Nrf2 [J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1297-1303.
- [56] LI D, WANG J, SUN D, et al. Tanshinone IIA sulfonate protects against cigarette smoke-induced COPD and down-regulation of CFTR in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 376.
- [57] LI D, SUN D, YUAN L, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects against acute exacerbation of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106261.
- [58] GUAN R, WANG J, LI Z, et al. Sodium tanshinone II_A sulfonate decreases cigarette smoke-induced inflammation and oxidative stress via blocking the activation of MAPK/HIF-1 α signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 263.
- [59] ZHANG X Y, JIA Y P, ZHAO Q, et al. Ameliorative effect of acetylshikonin on cigarette smoke-induced lung inflammation in mice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(11): 1078-1094.
- [60] XU D, WAN C, WANG T, et al. Berberine attenuates cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8641-8647.
- [61] 赵俊, 张溪林, 何力敏, 等. 黄连素对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症的影响 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(31): 40-43.
- [62] WANG W, ZHA G, ZOU JJ, et al. Berberine attenuates cigarette smoke extract-induced airway inflammation in mice: Involvement of TGF- β_1 /Smads signaling pathway [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(5): 748-753.
- [63] LUO F, LIU J, YAN T, et al. Salidroside alleviates cigarette smoke-induced COPD in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 155-161.
- [64] 张丹, 曹丽华, 王镇山, 等. 红景天苷对香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌功能影响的研究 [J]. *大连医科大学学报*, 2019, 41(3): 199-204, 209.
- [65] CHENG L, LI F, MA R, et al. Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF- κ B [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 494-499.

[责任编辑 孙丛丛]